

BG

**CYCLODEXTRIN COMPLEX OF BIS-BIGUANIDEHEXANE COMPOUND**

**Patent number:** JP1090165  
**Publication date:** 1989-04-06  
**Inventor:** ANDORUU ROBAATO GAROPO; DONARUDO  
MAIKURU RINCHI  
**Applicant:** WARNER LAMBERT CO  
**Classification:**  
- **international:** A61K7/22; A61K31/155; A61K47/00; C07C129/16  
- **european:**  
**Application number:** JP19880213855 19880830  
**Priority number(s):** US19870091237 19870831

**Also published as:**

EP0306455 (A)  
PT88368 (B)

**Report a data error he**

Abstract not available for JP1090165

Abstract of corresponding document: **EP0306455**

The invention provides cyclodextrin complexes of bis-biguanido hexane compounds such as chlorhexidine and its salts which act to increase the water solubility of the chlorhexidine or its salts, mask their bitter after taste and increase their bio-availability. The invention also provides aqueous-based anti-bacterial oral preparations containing such complexes which may also contain colorants, flavorants, sweeteners, fluorides and polishing agents.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭64-90165

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和64年(1989)4月6日

C 07 C 129/16

A 61 K 7/22

31/155

47/00

ACK

ADZ

340

6785-4H

6971-4C

7330-4C

審査請求 未請求 請求項の数 24 (全7頁)

⑮ 発明の名称 ビスービグアニドヘキサン化合物のシクロデキストリン複合体

⑯ 特 願 昭63-213855

⑰ 出 願 昭63(1988)8月30日

優先権主張 ⑱ 1987年8月31日 ⑲ 米国(US) ⑳ 091,237

㉑ 発 明 者 アンドルー・ロバー アメリカ合衆国ニュージャージー州 (07026) ガーフィー  
ト・ガロボ ルド・ウエシントンアベニュー 133

㉒ 発 明 者 ドナルド・マイクル・ アメリカ合衆国ニュージャージー州 (08822) フレミング  
リンチ トン・フィールドストーンプレイス19

㉓ 出 願 人 ワーナー・ランバー アメリカ合衆国ニュージャージー州 (07950) モーリス  
ト・コンパニー プレインズ御テイバーロード201

㉔ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名

## 明 細 書

1. 発 明 の 名 称 ビスービグアニドヘキサン化合物のシクロデキストリン複合体

## 2. 特 許 請 求 の 範 囲

1) ビスービグアニドヘキサン化合物のシクロデキストリン複合体からなる物質の組成物。

2) ビスービグアニドヘキサン化合物が、クロルヘキシジン、クロルヘキシジンニグルコン酸塩及びクロルヘキシジン二塩酸塩からなる群から選ばれる請求項1に記載の組成物。

3) シクロデキストリンが $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン及び $\gamma$ -シクロデキストリンからなる群から選ばれる請求項1に記載の組成物。

4) クロルヘキシジン二塩酸塩の $\alpha$ -シクロデキストリン複合体からなる物質の組成物。

5) クロルヘキシジン二塩酸塩、クロルヘキシジンニグルコン酸塩及びクロルヘキシジンか

らなる群から選ばれるクロルヘキシジンの $\beta$ -シクロデキストリン複合体からなる物質の組成物。

6) クロルヘキシジン二塩酸塩の $\gamma$ -シクロデキストリン複合体からなる物質の組成物。

7) a) シクロデキストリンの水性溶液を高められた温度において生成させ、そして

b) クロルヘキシジン化合物を上記の溶液へ添加することからなるクロルヘキシジン化合物のシクロデキストリン複体の製造方法。

8) さらに該溶液を冷却することからなる請求項7に記載の製造方法。

9) さらに該溶液を凍結することからなる請求項8に記載の製造方法。

10) さらに該溶液を凍結乾燥して複合体回収することからなる請求項9に記載の製造方法。

11) 高められた温度が65°~85℃である請求項

7に記載の製造方法。

12) 高められた温度が75℃である請求項7に記載の方法。

13) シクロデキストリンがクロルヘキシジン化合物の約0.25～約0.75過剰モル量で溶液中に存在する請求項7に記載の製造方法。

14) ビスービグアニドヘキサン化合物のシクロデキストリン複合体を含む水性基体経口製剤。

15) ビスービグアニドヘキサン化合物がクロルヘキシジン、クロルヘキシジンニグルコン酸塩及びクロルヘキシジン二塩酸塩からなる群から選ばれる請求項14に記載の経口製剤。

16) シクロデキストリンが $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン及び $\gamma$ -シクロデキストリンからなる群から選ばれる請求項14に記載の経口製剤。

17) 複合体が製剤の全重量の0.01～10重量%で

経口処方物。

24) クロルヘキシジン二塩酸塩の $\gamma$ -シクロデキストリン複合体を含む水性基体経口処方物。

### 3.発明の詳細な説明

本発明は、クロルヘキシジンのようなビスービグアニドヘキサン化合物のシクロデキストリン複合体、及びこのようなシクロデキストリン複合体を含む抗菌性経口組成物に関する。

クロルヘキシジンのようなビスービグアニドヘキサン化合物及びその塩は、その抗菌活性について当業者間に周知であり、水性経口組成物の形態で口腔内の歯垢や細菌による餌食生成を撃退するために用いられている。クロルヘキシジンは、様々のグラム陽性及びグラム陰性微生物、酵母、真菌、任意嫌気性菌及び好気性菌に対して活性である。

クロルヘキシジンは強塩基でニグルコン酸塩

ある請求項14に記載の経口製剤。

18) 複合体が製剤の全重量の0.05～1重量%である請求項14に記載の経口製剤。

19) 複合体が製剤の全重量の0.05～0.5重量%である請求項14に記載の経口製剤。

20) さらにアルコールを含む請求項14に記載の経口製剤。

21) さらにフツ素提供化合物、着色料、着香料、人工甘味料、天然甘味料、磨き剤及びそれらの混合物からなる群から選ばれる添加剤を含む請求項14に記載の経口製剤。

22) クロルヘキシジン二塩酸塩の $\alpha$ -シクロデキストリン複合体を含む水性基体経口処方物。

23) クロルヘキシジン二塩酸塩、クロルヘキシジンニグルコン酸塩及びクロルヘキシジンからなる群から選ばれるクロルヘキシジンの $\beta$ -シクロデキストリン複合体を含む水性基体

や二塩酸塩のような塩の形態とした場合に最も安定である。最も普通に用いられる誘導体は、水に対する溶解度の高いニグルコン酸塩である。クロルヘキシジン二塩酸塩は、水に対する溶解度が低く、水100mlに対して約60mgである。遊離のクロルヘキシジンも水に対する溶解度が低く、水100mlに対し、約8mgである。

クロルヘキシジン及びその誘導体はまた繰り返し使用することによって歯を汚し、苦味を持つという欠点がある。

従って、クロルヘキシジン及びその誘導体の水への溶解度を増加させ、しかもこれらの化合物の苦味をマスクすることによって、水性組成物中により容易に混入し、使用者の受容度を高めることは、商業的に好都合である。

シクロデキストリンは、種々の化合物とともに包摂化合物を生成することが従来より公知である。シクロデキストリン分子は、トラス様

の形状に配置された複数のグルコピラノース単位よりなり、全ての第二ヒドロキシ基がそのトーラスの一側上に位置しており、全ての第一ヒドロキシ基が他側上に位置している。 $\alpha$ 、 $\beta$ 及び $\gamma$ シクロデキストリンは各々トーラス核中に6、7及び8個の環状グルコピラノース単位を有している。内部空隙の「ライニング」は水素及びグルコシド酸素架橋原子で形成されており、そのため表面はわずかに非極性である。

シクロデキストリン内部空隙に合致する分子サイズを有し、水よりも親水性の小さい分子または分子の官能基は、水の存在下でシクロデキストリン内部空隙に封入されることができる。水性溶液中、わずかに非極性のシクロデキストリン内部空隙は、水分子に占領され、それはエネルギー的に好ましくなく（極性-非極性相互作用）、そのために水よりも極性の少ない適当な「ゲスト分子」によって容易に置換されてし

誘導体のシクロデキストリン複合体を提供し、それは、クロルヘキシジンまたは誘導体の溶解度を増加させるように作用し、それによってこれらの化合物は、水性系の抗菌組成物中に容易に混入することができる。さらに複合化によって、クロルヘキシジンの苦味が効果的にマスクされる。加えて、クロルヘキシジンの生物学的利用能がシクロデキストリンとの複合化によって増大されることが判明している。

本発明は、ビスービグアニドヘキサ化合物、特にクロルヘキシジン及びその塩のシクロデキストリン複合体を提供するものであり、それはモル過剰量のシクロデキストリンを高められた温度において脱イオン水中に溶解し、それにクロルヘキシジンまたはその塩を加えることによって生成される。この溶液を冷却、凍結及び凍結乾燥して複合体を得る。複合体の生成はNMR分析により確認されている。

まう。

シクロデキストリンのほとんど全ての工業上の利用例は、光、酸素及び揮発性成分の損失に対してそれらを保護するために、フレーバ、香水、医薬及び農薬を複合化することからなり、またそれを含むものである。

従来は、クロルヘキシジンのようなビスービグアニドヘキサ化合物はシクロデキストリンとは複合化されていなかった。

しかし、クロルヘキシジンは、シクロデキストリンとポリペプチド、多糖類、アミノグリコシド、抗生物質、 $\beta$ -ラクトース、抗生物質、核酸、水溶性医薬及び脂肪親和性医薬のような薬品との複合化合物に対する保存料として使用されている。日本国特許第60149530号公報参照。

しかしながら本発明は、ビスービグアニドヘキサ化合物、特にクロルヘキシジン及びその

シクロデキストリン複合体は、相当するクロルヘキシジンまたはクロルヘキシジン塩の水溶解度を約6~10倍まで増加させるように作用し、それによってそれらはより容易に水性基体の組成物(aqueous-based composition)中に混入されるようになる。この複合化合物は、またクロルヘキシジンの苦い後味をマスクし、経口製剤とした場合に使用者の受容度を高める。しかも複合体は、クロルヘキシジンの抗微生物活性に影響を与えず、それどころか、その生物学的利用能を増大させるように作用する。

本発明は、また着色料、着色料、甘味料、フツ素、磨き剤をも含むことのできるこれらの複合体を含む水性基体抗菌経口製剤をも提供する。

本発明において使用できる好ましいビスービグアニドヘキサとしては、クロルヘキシジン、1,6-ジ(p-クロロフェニルビグアニド)ヘキ

サン、クロルヘキシジンの酸付加塩、特にニグルコン酸及び二塩酸塩がある。しかし、二酢酸塩、二水素ハロゲン化物例えばニフッ化物及び二臭化物、二アミノフルオロリン酸塩等のようないずれの無毒性、抗菌性、水溶性のビスービグアニドヘキサンの塩をも用いることができる。

本発明のシクロデキストリンは、各々トラス核内の6、7及び8の環状グルコピラノース単位を含む $\alpha$ 、 $\beta$ 及び $\gamma$ シクロデキストリンを含む。 $\beta$ -シクロデキストリンは、複合体生成における有用性と有効性が優れているので望ましい。

本発明のシクロデキストリン複合体は、最初にシクロデキストリンを脱イオン水に溶解し、その溶液を、約65～85℃、好ましくは約75℃の温度に加熱し、次いで複合体が生成されるまで、一般的には、約30秒～10分間、混合しながらク

シクロデキストリン複合体としては、100mlに対し58mgまで溶解し、7倍溶解度が増加する。この増加した溶解度は、さらに複合体生成の証拠となる。

本発明の複合体はまたクロルヘキシジンニグルコン酸塩のようなクロルヘキシジン化合物の苦味をマスクする。

さらに、クロルヘキシジン化合物のシクロデキストリン複合体は、クロルヘキシジンの抗菌生物活性に影響を与えないばかりか、その生物学的利用能を高めることが判明している。クロルヘキシジンニグルコン酸塩とそのシクロデキストリン複合体の生物学的利用能を調べる試験において、複合体としてのクロルヘキシジンの0.12%水性溶液は、ニグルコン酸塩単独としてのクロルヘキシジンの0.23%溶液と等しい抗菌生物活性を示す。

本発明のシクロデキストリン複合体は、マウ

スウオツシユ化合物を加えることによって生成される。シクロデキストリンは、クロルヘキシジン化合物に対し、約0.25～0.75倍、好ましくは0.5モル過剰量のモル過剰量で存在していなければならない。この混合物をその後室温まで冷却し、次いでそのまま用いるか、または冷凍及び凍結乾燥して白色の固形物とすることができる。複合体の生成はNMR及び増加した複合体の水溶解度によって証明されている。シクロデキストリンと複合化することによって、クロルヘキシジン及びその塩は、増加した溶解度を示す。例えば、クロルヘキシジン二塩酸塩は、室温において水100mlに対し60mg程度水に溶解する。シクロデキストリンと複合化した場合、溶解度は、100mlに対し576mgまで、つまり10倍近くまで高められる。同様に、遊離塩基として複合化されていないクロルヘキシジンは、室温において水100mlに対し8mg程度溶解するが、

スウオツシユ、スプレー、すすぎ液、練り歯磨き、歯科用クリームまたは歯磨き粉のような水性または水性アルコール基体の経口製剤中に、容易に混入されることができる。

この複合体は、製剤全量中、約0.01～約10重量%の量で存在するべきである。好ましくは、本複合体は、全重量中、約0.05～約1%、最も好ましくは約0.05～約0.5%の量で存在する。

本発明の一形態において、経口製剤は、マウスウオツシユ、スプレーまたはすすぎ液のような液体であってよい。このような製剤において、組体は水-アルコール混合物が典型的である。水全量とアルコールの比率は、一般的には重量で約1:1～約20:1であり、好ましくは約3:1～約20:1であり、最も好ましくは約3:1～約10:1である。マウスウオツシユ製剤中の水-アルコール混合物の全重量は、典型的には、組成物の約45～約82.5重量%である。このような

マウスウオツシユ製剤のpH値は一般的には約4～約9であり、好ましくは約5～約7である。pHが4未満となると、口腔内を刺激し、9より大きくなると口中に不快感を与える。

フッ素提供化合物を本発明の経口製剤中に存在させてもよい。これらの化合物はわずかに水溶性であるか、完全に水溶性であってよく、水中でフッ素イオンまたはフッ素を含むイオンが放出されるような性質を持つことを特徴とする。典型的なフッ素提供化合物は、無機フッ素塩例えば水溶性のアルカリ金属、アルカリ土類金属及び重金属塩、例えばフッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化アンモニウム、フッ化第一銅、フッ化亜鉛、フッ化第二スズ、フッ化第一スズ、フッ化バリウム、フルオロ珪酸ナトリウム、フルオロ珪酸アンモニウム、フルオロジルコン酸ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、モノ及びジフルオロリン酸アルミニウム

限定を意図しないリストから少量で選ぶことができる。

- A. 水溶性甘味料、例えば単糖、二糖及び多糖類、例えばキシロース、リボース、グルコース、マンノース、ガラクトース、フルクトース、デキストロース、スクロース、マルトース、特に加水分解されたデンプンまたはコーンシロップ固形物及び糖アルコール例えばソルビトール、キシリトール、マンニトール並びにこれらの混合物。
- B. 水溶性人工甘味料、例えば水溶性シクラメート塩等。
- C. ジベブチド系甘味料、例えばL-フェニルアラニンメチルエステル及び米国特許第3,492,131号に記載の物質等。

一般的に、甘味料の量は、特定の経口製剤について選択される甘味料の所望量に応じて変化する。この量は普通0.01～約40重量%である。

並びにフッ素化されたピロリン酸カルシウムナトリウムがある。

アルカリ金属、スズのフッ化物及びモノフルオロリン酸塩、例えばフッ化ナトリウム、フッ化第一スズ、モノフルオロリン酸ナトリウム及びそれらの混合物は好ましい。

マウスウオツシユのような経口液体製剤において、フッ素提供化合物は一般的には、製剤全量の約0.15%、好ましくは約0.001～約0.1%、最も好ましくは0.001～約0.05%までのフッ素が放出されるような量で存在する。

経口製剤はまた補助的な着香料及び着色料を含んでいてもよい。

補助甘味料を用いる場合には、本発明は、当業者に周知で天然及び人工の両甘味料を含むこれらの甘味料を含有することを企図する。従って、補助的な甘味料は、クロルヘキシジン化合物を不活性化しないことを条件として、以上の

上記Aに記載の水溶性甘味料は、最終組成物中、好ましくは約5～約40重量%、最も好ましくは約10～約20重量%である。反対に、上記B及びCに記載の人工甘味料は、最終組成物の約0.005～約5.0重量%、最も好ましくは約0.05～約2.5重量%の量で使用される。これらの量は、通常着香料によってもたらされるフレーバのレベルとは無関係に、甘味の所望レベルを達成することが必要である。

適当な着香料は天然及び人工の両フレーバ、並びにペパーミント及びスベアミントのようなミント類を含む。オレンジやレモンのようなカンキツ系のフレーバ、種々のフルーツフレーバ、単独及び混合のもの、その他を意図する。アルデヒド含有フレーバは、アルデヒドが一般的にクロルヘキシジンと反応してSchiff塩基を生成するので避けるべきである。着香料は、一般的には、個々のフレーバによって変化し、例えば

最終組成物の約0.05～約6重量%の範囲であってよい量で用いられる。

顔料を含む本発明で有用な着色料は、組成物の約2重量%までの量で混入することができる。また、着色料は食品、薬品、化粧品への応用に適した他の染料、FD & C及びD & C染料として公知のものを含むことができる。前記の用途範囲に受け入れられる物質は水溶性のものが好ましい。例えば、D & C黄色10号として知られる黄色染料及びトリフェニルメタン染料からなるFD & C緑色3号として知られる染料を例として挙げることができる。本発明で使用される全てのFD & C及びD & C着色料の詳細及びそれらの相当する化学構造は、「Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology」第3版、6、561～595に記載されており、そのためその文献は、本明細書中に参考文献として採り入れられている。

る。

透明なゲルにおいては、コロイド状シリカ及びアルカリ金属アルミノケイ酸塩複合化合物の磨き剤が好ましいが、それは、これらが、歯磨き剤において通常用いられるゲル化剤液体系の屈折率に近い屈折率を有しているからである。

一般的には、本発明の抗菌性経口組成物は、以下のように製造される。甘味料を水中へ溶解して溶液を生成する。シクロデキストリン複合体をこの溶液へ加え、溶解するまで混合する。充分量の水、アルコールまたはこれらの混合物を、最終溶液容量に達するまで、混合しながら加える。着香料、補助的な甘味料及び同様の添加物を組成物中に含有させる場合には、それらを甘味料と同時に加える。好適な具体例においては、複合体は、最終成分として加える。

本発明の組成物は周囲温度において製造される。溶液を加熱することは成分によっては分解

経口製剤はまた歯科用クリーム、練り歯磨きまたは歯磨き粉のように実質的に固形またはペースト状とすることができる。固形またはペースト状の経口製剤は磨き物質を含む。典型的な磨き物質は約20ミクロンまでの粒径を有する研磨粒子物質である。限定を意図しない例としては以下のものをあげることができる；水不溶性メタリン酸ナトリウム、メタリン酸カリウム、リン酸三カルシウム、二水和リン酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、オルトリン酸マグネシウム、リン酸三マグネシウム、炭酸カルシウム、アルミナ、けい酸アルミニウム、けい酸ジルコニウム、シリカ、ペントナイト及びこれらの混合物。磨き物質は一般的には、経口製剤の約20～約82重量%の量で存在する。好ましくは、練り歯磨き中約20～約75%、歯磨き粉中約70～約82%の量で存在する。練り歯磨き及び歯科用クリームでは、水分含量が約25～50重量%であ

したり消失したりするものもあるので避けるべきである。

以下本発明をさらに実施例により詳しく説明する。

#### 実施例

下記の方法を用いて、クロルヘキシジン、クロルヘキシジンニグルコン酸塩及びクロルヘキシジン二塩酸塩の下記シクロデキストリン複合体を製造した。

- A. クロルヘキシジン二塩酸塩の $\alpha$ 、 $\beta$ -及び $\gamma$ -シクロデキストリン複合体。
- B. クロルヘキシジンニグルコン酸塩の $\beta$ -シクロデキストリン複合体。
- C. クロルヘキシジン遊離塩基の $\beta$ -シクロデキストリン複合体。

各容器中で、 $\alpha$ 、 $\beta$ または $\gamma$ -シクロデキストリン1.5ミリモルを脱イオン水100ml中に溶解し、フラスコ中で75°Cまで加熱した。クロルヘキシ

ジン化合物(1.0ミリモル)を約5分間かけて攪拌しながらフラスコへ加えた。この混合物を、その後フラスコを氷水浴へ漬けることによって、す早く室温まで冷却した。得られた溶液を次いで凍結及び凍結乾燥し、白色の固形物を得た。

複合体の生成をNMR分析により確かめた。非複合化クロルヘキシジン二塩酸塩とクロルヘキシジンニグルコン酸塩を200 MHzのNMR分析に付した。各々、7.3ppmで2二重線からなるABスペクトルを示した。これらのクロルヘキシジン複合体のシクロデキストリン複合体は、7.3ppmで未分割の一重線を示したが、これは複合体生成を示唆するクロルヘキシジン芳香族プロトンの環境の変化を示すものである。

#### A. 水溶解度の増加

クロルヘキシジン二塩酸塩の普通の水溶解度は、水100mlに対し60mgである。クロルヘキシジン二塩酸塩の $\alpha$ 、 $\beta$ 及び $\gamma$ シクロデキストリ

クロルヘキシジンがクロルヘキシジン単独の場合よりも苦い後味が少なかったことを示した。4人目の被験者は後味に差がなかったと示した。

#### C. 抗微生物活性への影響

クロルヘキシジンニグルコン酸塩と $\beta$ -シクロデキストリン複合クロルヘキシジンニグルコン酸塩との抗微生物活性の比較を4つの微生物、*C. albicans*, *S. anagnis*, *S. mutans*及び*A. viscosus*について行った。最小阻害濃度(MIC)及び最小致死濃度(MLC)を両化合物について同様に調べたところ、複合体の生成は、クロルヘキシジンの抗微生物活性を阻害しないことが示された。

#### D. 生物学的利用能の増大

他の試験、寒天拡散アッセイを用いて、クロルヘキシジンニグルコン酸塩の $\beta$ -シクロデキストリン複合体の0.12%水性溶液は、クロルヘ

ン複合体は、水100mlに対し室温で576mgの水溶解度を有し、これは10倍近く、溶解度が高められたことになる。

遊離のクロルヘキシジンは、室温で水100mlに対し約8mgの水溶解度を有している。遊離クロルヘキシジンの $\beta$ -シクロデキストリン複合体は、水100ml中58mgの溶解度を有し、これは6倍の溶解度の増加である。

クロルヘキシジンニグルコン酸塩は、高水溶性を有しているの、複合体としての増加は測定しなかった。

#### B. 味覚のマスキング

クロルヘキシジンニグルコン酸塩の12%と同容量のクロルヘキシジンニグルコン酸塩の $\beta$ -シクロデキストリン複合体を含む水性溶液を製造した。4人の被験者に各溶液を20ml与え、口腔を10秒間すすがせ、その後、この溶液を吐かせた。3人の被験者がシクロデキストリン複合

キシジンニグルコン酸塩単独の0.23%溶液と抗微生物活性が等しいことが示された。このことは、寒天培地における溶解度の増加によってニグルコン酸塩の生物学的利用能が増大したことを示すものである。

特許出願人 ワーナー・ランバート・コンパニー

代理人 弁理士 高 木 千



外 2 名

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**